변이형 협심증 환자의 진단에 있어 Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine 심근 스캔의 유용성*

연세대학교 의과대학 심장혈관센터 심장내과, 핵의학과**,
인하대학교 의과대학 순환기내과***
하종원 · 이종두** · 장양수 · 정남식 · 권 준***
임세중 · 이영준 · 심원흠 · 조승연 · 김성순

= Abstract =

Assessment of Cardiac Sympathetic Neuronal Integrity Using Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy and Its Clinical Efficacy as a New Noninvasive Screening Test for the Diagnosis of Coronary Artery Spasm

Jong-Won Ha, M.D., Jong-Doo Lee, M.D., Yangsoo Jang, M.D., Namsik Chung, M.D., June Kwan, M.D.,*** Se-Joong Rim, M.D., Young-Joon Lee, M.D., Won-Heum Shim, M.D., Seung-Yun Cho, M.D., and Sung-Soon Kim, M.D.**

*Cardiology Division Yonsei Cardiovascular Center, Department of Nuclear Medicine,** Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea*
*Division of Cardiology,*** College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea*

Backgrounds : It has been suggested that the sympathetic nervous system might play an important role in the development of coronary artery spasms. Recent advances have made possible the imaging of the cardiac adrenergic nervous system with metaiodobenzylguanidine (MIBG) labeled with iodine-123. The purpose of this study was to assess the presence and location of abnormal sympathetic innervation by iodine-123-metaiodobenzylguanidine singlephoton emission computed tomography (SPECT) and to evaluate the clinical efficacy of iodine-123-MIBG SPECT as a noninvasive screening test in patients with coronary artery spasm.

Methods : Coronary arteriography and provocative tests with intravenous administration of ergonovine maleate were performed in 26 patients (21 men, 5 women, mean age 49.1±9.3, range : 26 -59) who were suspected of having coronary artery spasms. The subjects were divided into 2 groups ; Group 1 comprised of 18 patients subjected to the positive provocative test, and Group 2

*본 연구의 일부는 1996년도 유럽핵의학회(European Association of Nuclear Medicine Congress, Copenhagen, Denmark)에서 발표되었음.

교신저자 : 하종원, 120 - 752 서울 서대문구 신촌동 134
전화) (02) 361 - 7071, 전송) (02) 393 - 2041

comprised of 8 patients subjected to the negative provocative test. Four healthy subjects served as controls. All patients also underwent iodine-123-MIBG SPECT for the evaluation of cardiac sympathetic integrity. The SPECT findings were qualitatively evaluated by two experienced physicians who were blind to the clinical data.

Results：Abnormal sympathetic nervous innervation using iodine-123-MIBG SPECT was observed either as a reduced uptake or defect pattern in the perfused areas in 13 of the 18 vessels of ergonovine induced vasospasm. Normal sympathetic innervation as evidenced by normal iodine-123-MIBG uptake was noted in all of the 60 segments of normal vessel territories. Reduced uptake of iodine-123-MIBG was not detected in the perfused areas of five vasospasm-induced vessels(perfusion territory of LAD in 2 and the RCA in 3 patients). The sensitivity and specificity of iodine-123-MIBG for detecting coronary artery spasm were 72.2%(95% confidence interval [CI] 55% to 89%) and 100%, respectively. The positive predictive value and negative predictive value were 100% and 92.3%(95% CI 91% to 93%), respectively.

Conclusion：Iodine-123-MIBG SPECT is a feasible method to noninvasively evaluate and localize the territories of coronary arteries with spasms. Invasive diagnostic coronary arteriography with ergonovine provocation tests may be unnecessary for the diagnosis of coronary artery spasm in patients with typical resting pain, negative exercise test or normal thallium perfusion scan, but abnormal iodine-123-MIBG SPECT.

KEY WORDS：Coronary artery spasm · Metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy.

서 론

관동맥 연축(coronary artery spasm)은 관동맥의 일시적인 내경의 협착을 일으키는 현상이다. 관동맥 연축은 변이형 협심증을 비롯하여 불안정성 협심증, 급성 심근 경색 및 급사등을 일으킬 수 있는 중요한 심근허혈의 역동적인 기전이다[1-4]. 관동맥 연축의 진단은 관동맥 조영술중 여러가지 약제를 이용한 유발검사에 의하여 진단되어져 왔다[5-8]. 그러나 이와 같은 침습적인 진단 검사는 검사가 침습적이라는 이유와 함께 관동맥 연축을 유발시킴으로써 진단하는 방법이기 때문에 잠재적인 임상적 위험성을 가지고 있다. 따라서 흉통을 주소로 내원한 환자에서 screening검사로서, 전형적인 증상을 보이는 변이형 협심증 환자에서 진단에 도움이 될 수 있는 안전하며 비침습적인 진단방법의 도입은 임상적으로 유용할 것으로 생각된다.

관동맥 연축을 일으키는데 원인중 하나로 자율신경계의 기능 이상이 중요한 역할을 할 것이라는 여러 보고들이 있어 왔다[9,10]. 그러나 심장의 자율 신경계의 기능을 비교적 정확히 평가할 수 있는 영상 진단 방법의 결여로 이에 대한 연구에 많은 제한점이 있어 왔다. 최근 iodine-123-metaiodobenzylguanidine 심근 스캔을 이용하여 심장 교감신경계의 분포를 비교적 정확하고 비침습적으로 평가할 수 있게 되어 여러 질환에서의 효용성이 보고되고 있으며[11-16] 특히 안정형 협심증[17]과 함께 변이형 협심증환자[18-22]에서도 iodine-123 MIBG 심근 스캔상 이상 소견이 관찰됨이 보고되고 있다.

따라서 본 연구의 목적은 관동맥 연축의 기전에 있어 심장의 교감신경계의 국소적 이상을 평가하기 위하여 변이형 협심증 환자에서 iodine-123-MIBG 심근 스캔을 시행하여 교감 신경계의 분포 이상여부 및 iodine-123-MIBG 심근 스캔상 교감 신경 분포에 이상소견을 보일 경우 분포 이상 부위와 관동맥 연축을 보이는 혈관의 위치와의 상관성을 관찰하여 변이형 협심증 환자의 진단에 있어 iodine-123-MIBG 심근 스캔의 유용성을 평가하고자 함이다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

안정시 통증을 주소로 내원하여 변이형 협심증으로 의심되어 입원 후 검사 및 치료받은 환자 28명중 관

동맥 조영술 및 iodine - 123 - MIBG 심근 스캔을 시행한 26명의 환자(남자 21명, 여자 5명, 평균연령 : 49.1±9.3, 범위 : 26 59)를 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 모든 환자에서 관동맥 조영술 및 ergonovine maleate 정주방법에 의한 관동맥 연축 유발검사를 시행하였다. 1군은 관동맥 연축 유발검사 양성소견을 나타낸 환자(18명)이며 2군은 관동맥 연축 유발 검사 음성인 환자(8명)로 나누었다. 이전에 당뇨병 혹은 심근 경색의 병력이 있었던 환자, 자연적으로 관동맥 연축이 증명된 환자, 수축기 혈압이 180mmHg 이상인 환자, 관동맥 조영술상 50% 이상의 내경 협착을 보인 환자 및 관동맥 연축으로 심근경색이 온 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 과거 병력상 특이 질환이 없었으며 신체검사상 정상 소견이며 증상이 없는 4명을 정상 대조군으로 하였다.

2. 연구방법

1) 관동맥 조영술 및 ergonovine 유발검사

관동맥조영술은 우측 대퇴동맥을 Seldinger방법으로 천자후 Judkins방법으로 시행하였다. 관동맥조영술 및 좌심실 조영술을 시행후 정맥내로 ergonovine maleate를 50, 100, 200ug을 각각 3분 간격으로 정맥주사하였다. 각 용량 투여 2분 30초후 12유도 심전도 검사를 시행하였으며 투여 3분후 및 환자가 흉통을 호소할 경우 관동맥조영술을 시행하였다. 검사중 혈압, 12개 유도의 심전도 및 흉통등의 증상 유무를 지속적으로 관찰하였다. 검사의 양성 판정은 다음중 2가지이상의 소견이 관찰되는 경우로 하였다.〔1) 관동맥의 내경이 70%이상 감소, 2) 심전도상 유의한 ST 절의 상승, 3) 특징적인 흉통〕. 관동맥의 협착없이 증상만이 관찰되거나 심전도에 이상 만이 관찰될 경우는 양성으로 간주하지 않았다. Ergonovine투여후 관동맥 연축이 관찰되거나 관동맥의 연축의 동반없이 검사가 종료되었을 경우에도 검사후 관동맥내로 200ug의 nitroglycerine을 투여하였다.

2) MIBG 심근 스캔

ADAC Pegassys와 Siemens Orbiter 7500 감마카메라 및 low energy high resolution parallel hole collimater를 사용하여 6도 간격으로 180도를 회전시키며 단일 광자방출 전산화 단층 촬영(single photon emission tomography : SPECT) 영상을 얻었다. 30분간 휴식후 정맥내로 일본 Daiichi사로 부터 공급받은 iodine - 123 MIBG(Daiichi Lab, Tokyo, Japan) 3 mCi를 투여한 후 30분과 4시간에 SPECT영상 및 planar영상을 얻었다. SPECT는 Butter - worth filter를 이용해 심장을 횡축면으로 재구성한 영상과 이것을 다시 재배치하여 심장의 장축, 단축 및 횡축 단면상을 얻었다. 각 view당 MIBG스캔은 40초 동안 acquisition하였다. 검사전 투여중인 약물은 협심증의 증상재발을 방지하기 위하여 검사전까지 복용하도록 하였다. Iodine - 123 - MIBG 심근스캔은 환자가 협심증의 증상이 있을 당시는 심근 허혈로 인한 심근 분포 이상을 보일 수 있기 때문에 검사를 피하였다. Iodine - 123 - MIBG 심근 스캔의 결과 분석은 지연영상에서 얻은 SPECT 영상에서 이루어졌으며 좌전하행동맥, 좌회선지 및 우관동맥의 분포범위에 따라 분석하였다. MIBG의 nonneuronal uptake에 의한 영향을 최소화하기 위해서 iodine - 123 - MIBG 심근 스캔의 분석은 지연 영상에서 시행하였다. Iodine - 123 - MIBG 스캔상 MIBG의 섭취가 관찰되지 않거나 상당히 감소되어 있을 경우를 유의하다고 판정하였으며 iodine - 123 - MIBG 스캔과 ergonovine 관동맥 연축유발검사는 2주 이내의 간격으로 시행되었다. Ergonovine 관동맥 연축유발검사의 결과를 " gold standard "로 하여 변이형 협심증 환자의 진단에 있어 iodine - 123 - MIBG 심근 스캔의 유용성을 네 가지의 항목을 이용하여 분석하였다. 즉, ergonovine 관동맥 연축유발검사상 양성이고 iodine - 123 - MIBG 스캔상 MIBG uptake에 이상이 있을 경우를 true positive라 정의하고 ergonovine 관동맥 연축유발검사상 음성이고 iodine - 123 - MIBG 스캔상 정상인 경우를 true negative로 정의하여 다음과 같이 정확도를 평가하였다.

예민도(sensitivity) : true positive/true positive + false negative

특이도(specificity) : true negative/true negative + false positive

양성 예측도(positive predictive value) : true positive/true positive + false positive

음성 예측도(negative predictive value) : true negative/true negative + false negative

연 구 결 과

26명의 환자중 18명에서 ergonovine maleate 정주후 관동맥 유발 검사에서 양성을 보였다. 이 중 좌전하행지의 연축을 보인 경우가 4명, 우관동맥의 연축을 보인 경우가 14명이었다. 다혈관 연축이나 좌주간동맥의 연축을 보인 경우는 없었다. 1군의 환자 18명중 13명에서 iodine - 123 - MIBG 심근 스캔상 비정상적인 결손이 관찰되었다. 2군의 모든 환자와 건강대조군중 iodine - 123 - MIBG 심근 스캔상 비정상적인 결손을 보인 경우는 없었다. 관동맥의 연축을 보인 혈관의 분포에 따라 iodine - 123 - MIBG 심근 스캔의 소견을 분석한 결과 관동맥의 연축이 유발된 18개 혈관의 분포 범위중 13개의 혈관 분포범위에서 결손이 관찰되었으며 관동맥의 연축이 유발되지 않은 60개의 혈관 분포범위 모두에서 결손이 관찰되지 않았다. 관동맥의 연축이 유발된 혈관중 5개의 혈관 분포범위에서 iodine - 123 MIBG 스캔상 정상소견을 나타내었으며 이 중 좌전하행동맥의 분포범위가 2예, 우관동맥의 분포범위가 3예이었다. 관동맥의 연축을 예측하는데 iodine - 123 - MIBG 심근 스캔의 예민도와 특이도는 각각 72.2%(95% 신뢰구간 55 89%)와 100%이었으며 양성 예측도(positive predictive value) 및 음성 예측도(negative predictive value)는 각각 100%, 92.3%(95% 신뢰구간 91 93%)이었다(Table 1, 2). 좌전하행동맥 및 우관동맥의 연축에 대한 iodine - 123 - MIBG 스캔의 민감도는 각각 50%(2/4), 78.6%(11/14)이었다.

Table 1. Identification of perfusion territory of vasospasm-induced vessels with MIBG

	Vasospasm(+) (N=18)	Vasospasm(-) (N=60)	Control (N=12)
Reduced MIBG uptake	13	0	0
Normal MIBG uptake	5	60	12

N = number of segments,
MIBG : metaiodobenzylguanidine
Sensitivity : 72.2%, Specificity : 100%

Table 2. Identification of perfusion territory of left anterior descending and right coronary arteries with MIBG

	Spasm of LAD (N=4)	Spasm of RCA (N=14)
Reduced MIBG uptake	2	11
Normal MIBG uptake	2	3
Sensitivity	50	78.6

고　　찰

여러 가지 약제 및 자극들이 관동맥 연축을 유발하는데 이용되어 왔는데 이중 ergonovine maleate는 ergot alkaloid계의 alpha adrenergic agonist로서 혈

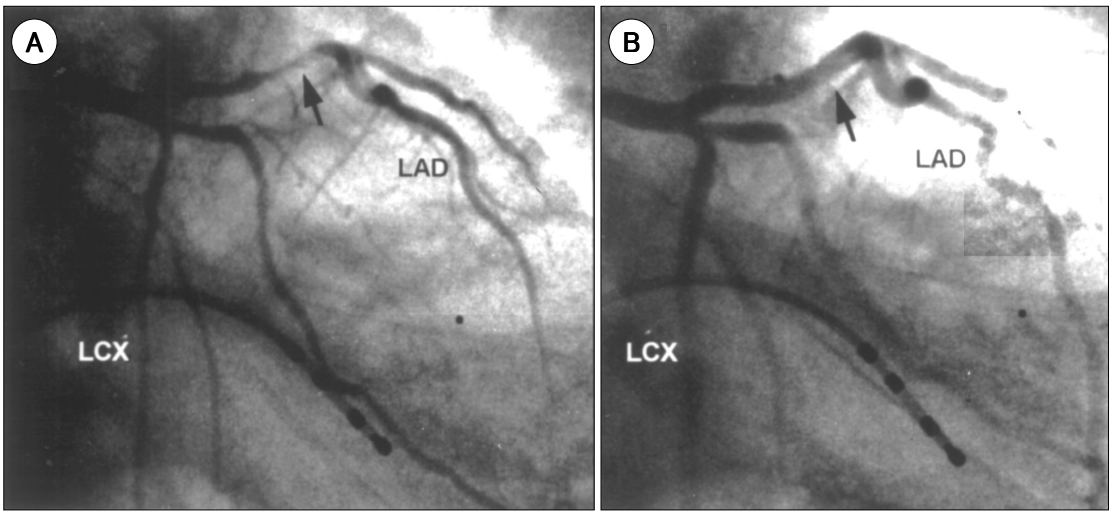

Fig. 1-A. A patient with coronary artery spasm in the left anterior descending artery(LAD) by intravenous administration of ergonovine maleate. B. Coronary arteriography after intracoronary nitroglycerine administration revealed normal coronary artery.

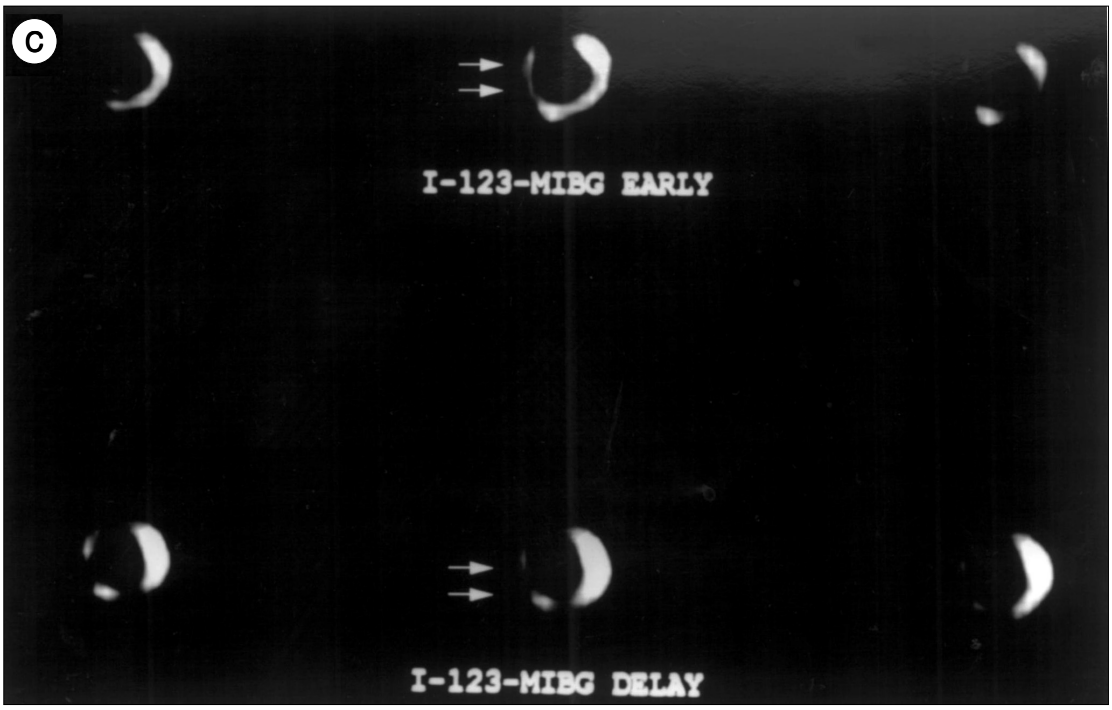

Fig.1-C. I-123 MIBG SPECT demonstrated a reduced uptake within the LAD territory. MIBG : metaiodobenzylguanidine, SPECT : single photon emission computed tomography. Other abbreviation as in previous figure.

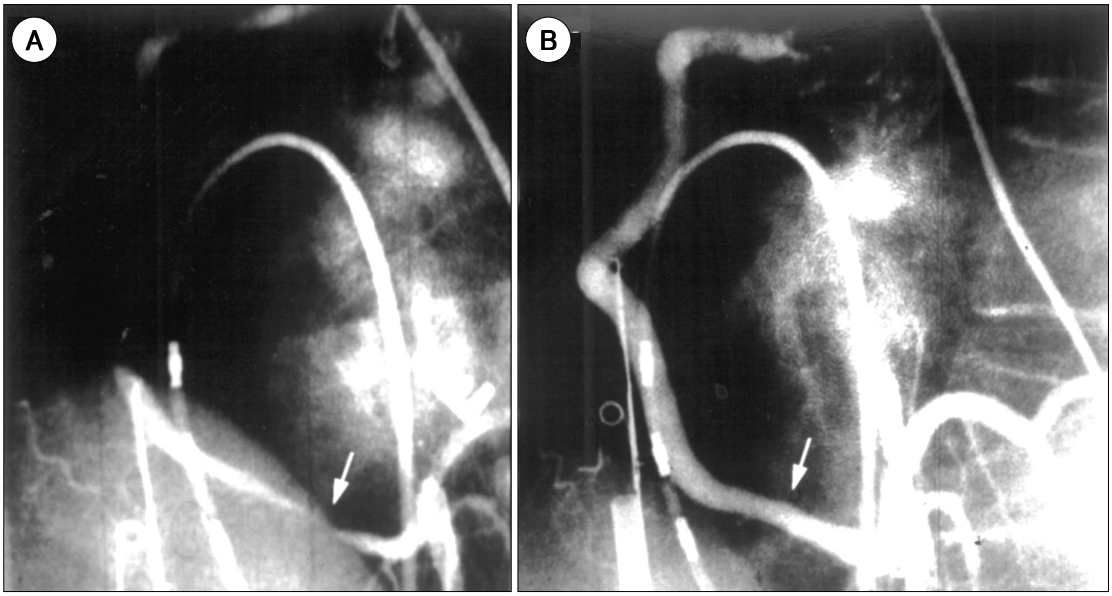

Fig. 2. Fifty-seven year-old patient with coronary artery spasm in the right coronary artery(RCA) A. Coronary artery spasm is clearly demonstrated by intravenous administration of ergonovine maleate. B. The coronary artery spasm was improved by intracoronary administration of nitroglycerine.

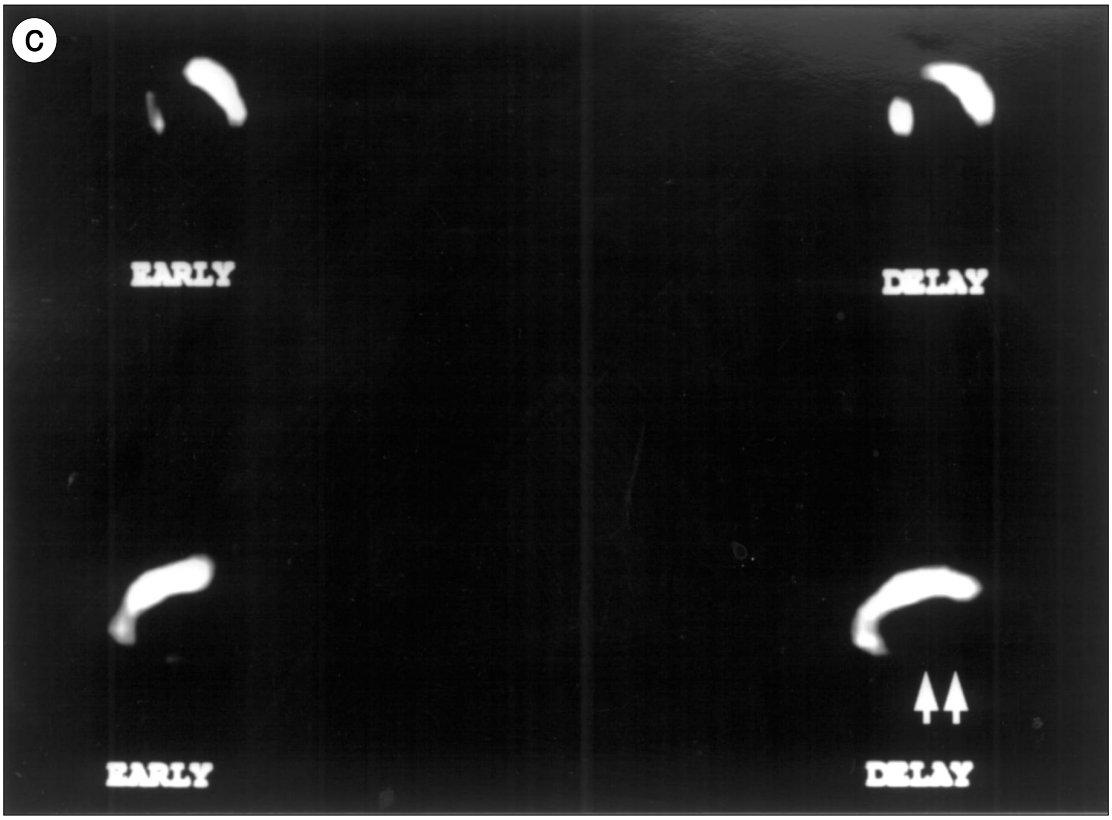

Fig. 2-C. I-123-MIBG SPECT demonstrated a defect in the RCA territory. Abbreviations as in previous figure.

관 평활근에 직접적인 수축작용을 나타내며 정맥주사 혹은 직접 관동맥내로 투여할 경우 관동맥 연축을 유발하여 변이형 협심증 환자의 진단에 많이 이용되고 있다[23-25]. Harding등[26]은 관동맥조영술상 혈관의 협착이 미미하거나 정상인 3,447명의 환자에서 ergonovine maleate 정주에 의한 관동맥 연축검사를 시행하여 검사의 합병증이 낮으며 변이형 협심증의 진단에 유용함을 보고하였다. Yasue등[7]은 acetylcholine을 관동맥내로 투여하는 방법이 관동맥 연축을 유발하는데 유용함을 보고하여 최근까지 임상적으로 많이 이용되고 있다. Acetylcholine을 이용한 관동맥 연축유발검사는 acetylcholine의 작용시간이 짧음으로 인해 부작용이 적다는 장점이 있는 반면에 ergonovine maleate를 이용한 방법에 비해 특이도(specificity)가 떨어지는 단점이 있다[27]. 그러나 이와 같은 관혈적 연축 유발검사는 검사와 관련된 잠재적 위험성 때문에 많은 제한점을 가지고 있다. 변이형 협심증환자에서 ergonovine을 투여하여 관동맥 연축을 유발할 경우 ergonovine에 의하여 유발된 지속적 경련으로 인하여 완전 방실 차단, 심실성 부정맥 및 심근 경색등이 초래될 수 있으며[24] 또한 Buxton등[28]은 ergonovine에 의해 유발된 불응성 경련에 의한 사망 등을 보고한 바 있다. 따라서 관혈적 연축유발검사는 이와 같은 위험성등으로 인하여 적절한 장비, 치료 약물 및 경험있는 인원등이 준비되어 있는 곳에서 행하여 지도록 권장되고 있다. 그러나 불응성 경련, 다혈관 경련 및 좌주관동맥 경련과 같은 상황은 임상적으로 상당한 위험성을 가지고 있다. 또한 Myerberg등[29]은 정상관동맥을 보인 환자에서 관동맥 연축에 의한 무증상 심근허혈에 의한 치명적인 심실부정맥이 유발될 수 있음을 보고하였다. 따라서 변이형 협심증환자의 진단에 있어 보다 안전하고 신뢰도가 높은 비관혈적 검사의 도입은 임상적으로 중요한 의미를 가진다 할 수 있다.

심초음파검사는 여러 심장질환의 진단 및 혈역학적

평가 등에 있어 아주 유용한 비관혈적 검사이며 심초음파를 이용한 국소적 벽운동의 관찰이 변이형 협심증의 진단에 이용되고 있다[30-32]. 특히 이면성 심초음파를 이용한 ergonovine echocardiography는 관동맥 연축에 의하여 유발된 심근허혈을 심전도 소견보다 조기에 국소적 벽운동장애를 관찰함으로써 위험한 합병증없이 안전하게 시행될 수 있음이 보고되고 있다[33]. 그러나 이와 같은 ergonovine echocardiography 역시 유발검사가 가지는 잠재적 제한점을 가지고 있다. 불응성 경련의 경우 정맥내 니트로글리세린 혹은 칼슘 길항제의 투여에 반응이 없을 수 있으며 이로 인하여 죽상반의 파괴, 경련부위의 혈전 생성등이 초래되어 급성 혈관폐쇄, 심한 저혈압, 심실빈맥 및 심실세동등이 초래될 수 있다[34]. 다른 동물실험 등에 의하면 과도한 혈관 수축이 혈관내피세포의 구조적 변화를 일으켜 혈소판 응집 및 혈관내 혈전형성의 가능성등이 보고된 바 있다[35]. 이와 같이 정맥내 니트로글리세린 혹은 칼슘 길항제의 투여에 반응이 없는 불응성 경련의 경우 관동맥내로 직접 니트로글리세린 혹은 칼슘 길항제의 투여 및 혈전 용해제나 응급 관동맥 풍선성형술등이 필요해 질 수 있다. Ergonovine echocardiography의 경우 이와 같은 상황에서 직접적인 관동맥내로의 약물투여의 경로 확보가 불가능함으로 인하여 심각한 합병증을 초래할 수 있으며 이와 같은 경우가 흔하지 않다 해도 이런 문제가 발생할 경우 결과는 치명적일 수 있다. 또 다른 제한점으로 acoustic window가 좋지 않은 환자에서 객관적인 분석에 적절한 영상을 얻지 못할 경우 결과의 판독에 어려움이 있다. 송재관 등[33]은 관동맥 연축의 진단에 있어 관동맥조영술이전에 시행한 ergonovine echocardiography의 유용성에 대한 연구에서 대상환자 80명중 약 21%의 환자에서 심초음파 영상이 만족스럽지 못함을 보고한 바 있다.

자율신경계가 관동맥 연축의 발생에 있어 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 왔으나 이에 대해서는 아직 많은 논란이 있다. 특히 심장의 교감신경계를 평가할 수 있는 유용한 영상수단이 결여되어 있었던 것이 그 이유중의 하나로 생각된다. 최근 MIBG가 iodine-123에 부착되어 심장의 교감신경계의 영상적 평가가 가능해진 이후 여러 심장질환에 있어 그 유용성이 보고되고 있다[11-16]. 특히 최근에는 안정형 협심증과 함께 변이형 협심증환자에서도 iodine-123 MIBG 심근 스캔상 이상 소견이 관찰됨이 보고되고 있다. Takano 등[19]은 15명의 변이형 협심증 환자에서 iodine-123-MIBG 스캔을 시행한 결과 관동맥 연축을 진단하는데 예민도와 특이도가 각각 92%, 88%라 보고하였으며 또한 thallium 스캔을 같이 시행할 경우 관동맥의 유의한 협착을 가지고 있는 환자와 감별하는데 도움이 된다고 하였다. 본 연구의 결과(관동맥 연축의 진단에 있어 MIBG 스캔의 예민도 및 특이도는 각각 75%, 100%)와 비교해 볼 때 유사하게 높은 진단적 유용성이 있음을 알 수 있다. 그러나 정상인에서도 MIBG의 섭취가 불균등할 뿐만 아니라 생리적으로 심장의 하벽부위에서 MIBG의 섭취가 감소되어 있기 때문에 이로 인한 위양성의 가능성이 높아 진단적 특이도에 제한점이 될 수 있다. Gill등[36]은 iodine-123 MIBG 스캔의 bull's-eye map을 이용한 분석에서 심장의 교감신경분포는 연령에 따라 감소하는 경향이 있으며 정상인에서도 교감신경의 분포가 불균등하다고 하였다. 그러나 이 연구에서 관찰된 교감 신경 분포의 차이는 약 20% 이내로 본 연구에서 정의한 교감 신경의 분포 이상(상당히 감소되어 있거나 완전한 결손)과는 차이가 있어 판독에 큰 영향을 주지 않았을 것으로 생각된다. 또한 본 연구에서 정상 대조군과 관동맥 연축 유발 검사 음성인 환자군 모두에서 심장의 하벽 부위에서 MIBG 섭취가 유의하게 감소된 위양성을 나타낸 경우가 없었기 때문에 다른 연구에 비해 높은 특이도를 보였다고 사료된다.

Sakata등[22]도 25명의 변이형 협심증 환자에서 MIBG 스캔을 시행하여 MIBG의 washout rate가 관동맥 연축의 활동도와 연관이 있음을 관찰하여 교감신경계의 활동도가 관동맥의 연축의 활성도와 연관이 있다고 하였다. 그러나 이 들 연구에서 관동맥 연축 환자에서 관찰되는 MIBG uptake의 이상 소견의 기전에 대해서는 언급이 없었다. Inobe등[18]은 변이형 협심증환자에서 iodine-123-MIBG SPECT를 이용한 연구에서 심장의 교감신경계의 기능부전이 관동맥 연축의 원인적 역할을 한다고 보고한 바 있다. 그러나 본 연구의 결과에서 보인 것과 같이 위양성의 결과 없이 위음성의 결과를 보인 점을 미루어 볼 때 심장 교감신경의 기능부전이 관동맥 연축의 원인이라고 이야기하기에는 좀 더 연구가 진행되어야 할 것이다. 관동맥 연축은 여

러 기전에 의한 복합적 기전에 의하여 일어나는 것으로 알려져 있으며 단 한 가지의 기전으로 설명하기에는 어려움이 있다. 이전에 탈신경(dener - vated)되었던 심장이 다시 재신경화(reinnervation)되는 경우가 심장 이식 환자나 심근 경색 환자에서 iodine - 123 - MIBG 스캔을 이용한 연구들에서 최근 보고되고 있다[37 - 39]. 변이형 협심증환자에서 thallium 심근관류스캔상 정상소견이면서 iodine - 123 - MIBG 스캔상 결손을 보이는 이유는 심장 교감신경이 심근에 비해 허혈(ischemia)에 대해 쉽게 손상됨으로 인한 것으로 사료된다. 변이형 협심증환자에서 iodine - 123 - MIBG 스캔의 위음성결과를 보인 경우는 관동맥 연축에 의하여 야기된 허혈로 파괴되었던 심장의 교감신경이 다시 재생됨으로 인한 결과로 생각되며 이와 같은 사실은 변이형 협심증의 진단에 있어 iodine - 123 - MIBG 스캔의 제한점이 될 수 있다. 그러나 아직까지 관동맥 연축을 진단하는데 있어 높은 예민도와 특이도를 가진 비관혈적 검사가 없는 현실이다. 관동맥 연축은 증상의 발현이 발작적이기 때문에 홀터 모니터등과 같은 비침습적인 진단방법을 이용할 경우 증상의 빈도등에 따라 진단적 유용성이 영향을 많이 받을 수 있다. 본 연구에서는 관동맥 연축에 의한 흉통의 빈도나 강도등의 임상적 양상과 iodine - 123 MIBG 스캔상의 이상 소견과의 연관성을 관찰하지 못하였으나 Sakata등[20,22]의 연구 결과를 살펴 보면 증상이 최근에 있었던 경우 최근 3개월간 증상이 없었던 경우에 비해 MIBG의 washout rate가 유의하게 감소되어 있음을 관찰하여 증상의 활성도와 MIBG washout rate가 상관 관계가 있음을 관찰하였다. 이와 같은 임상적 양상과 MIBG 스캔의 소견을 비교 분석하기 위해서는 MIBG 스캔의 정량적 분석을 통한 연구가 많은 도움이 될 것으로 사료된다.

본 연구의 결과를 토대로 변이형 협심증 환자의 진단 및 치료에 있어 다음과 같은 방법을 고려할 수 있다. 즉, 안정시 흉통등 변이형 협심증을 의심하게 하는 전형적 증상을 가진 환자에서 treadmill 운동부하검사나 thallium 심근관류검사가 정상인 경우 iodine - 123 - MIBG 심근스캔을 시행하여 비정상적 MIBG 섭취소견이 관찰될 경우 약물을 투여하면서 추적관찰한다. 따라서 이와 같은 경우 관혈적 관동맥 연축유발검사와 관련된 위험을 피할 수 있다.

연구의 제한점

본 연구는 여러 제한점을 가지고 있다. 첫째, 대상 환자중 좌회선동맥의 경련을 보인 경우가 없었기 때문에 좌회선동맥의 경련으로 인한 변이형 협심증환자에서 iodine - 123 - MIBG 스캔의 진단적 유용성을 평가할 수 없었다. 둘째, 본 연구에서는 관동맥 연축을 유발하는데 ergonovine maleate 정주에 의한 방법만을 이용하였다. 관동맥 연축을 유발하는데 가장 많이 이용되고 있는 약제가 ergonovine maleate이지만 최근 아세틸콜린을 관동맥내로 투여하는 방법이 작용시간의 짧음으로 인하여 부작용이 적다는 장점으로 널리 이용되고 있으며 이 방법을 이용할 경우 민감도 및 특이도가 ergonovine maleate를 이용한 방법과 다른 것으로 보고되고 있다[7,27]. 세째, 본 연구의 결과로 다혈관 경련의 진단에 있어 iodine - 123 - MIBG 스캔의 진단적 유용성을 평가할 수 없었다. 다혈관 경련은 진단에 있어 많은 어려움이 있다. 다른 연구에서의 결과를 살펴보면 과호흡 혹은 ergonovine echo 등을 이용한 검사의 경우 다혈관 경련의 진단율은 약 30%정도에 불과한 것으로 보고되고 있다[33,40]. 이와 같은 상황은 심도자실에서 이루어지는 침습적 유발검사의 경우도 유사하다 할 수 있다.

임상적 의의

이제까지 변이형 협심증의 진단에 이용되어 왔던 검사들은 모두 여러 약제를 관동맥내 혹은 정맥내로 투여후 관동맥 연축을 유발하는 검사들이었다. 이 중 가장 많이 이용되고 있는 ergonovine 유발검사는 ergonovine maleate를 정맥 투여후 관동맥의 연축 여부를 관찰하는 것으로 투여 후 심한 고혈압, 경련, 뇌출혈, 및 사망등의 합병증등이 보고되어 있어 진단 목적의 검사로는 상당한 위험 부담을 가지고 있다. 또한 변이형 협심증 환자에서 ergonovine maleate 투여후 관동맥 연축으로 방실전도장애, 심실 부정맥 및 관동맥 연축이 지속될 경우 심근경색을 일으킬 수 있다. 그러나 비전형적인 흉통을 주소로 내원한 환자에서 이와 같은 유발검사를 시행하지 않을 경우 진단이 불확실한 상태에서 불필요한 약물이 장기간 투여될 수 있다. 이와 같은 환자에서 iodine - 123 - MIBG 심근 스캔이 screening검사로서, 혹은 특징적인 증상과 심전도 소견을 보이는 환자에서 진단에 객관성을 더 할 수 있는

비침습적인 검사 방법의 하나로 유용하게 이용될 수 있으며 또한 같은 환자에서 추적 iodine - 123 - MIBG 심근 스캔을 시행함으로써 관동맥 연축의 기전을 연구하는데 도움이 될 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 및 목적 :

관동맥 연축은 변이형 협심증을 비롯하여 불안정성 협심증, 급성 심근 경색 및 급사등을 일으킬 수 있는 중요한 심근허혈의 역동적인 기전이며 관동맥 연축의 진단은 관동맥 조영술중 여러가지 약제를 이용한 유발검사에 의하여 진단되어져 왔다. 그러나 이와 같은 침습적인 진단 검사는 침습적이라는 이유와 함께 제한점으로 잠재적인 임상적 위험성을 가지고 있다. 따라서 흉통을 주소로 내원한 환자에서 screening검사로서 안전하며 비침습적인 진단 방법의 도입은 임상적으로 유용할 것으로 생각된다. 따라서 본 연구의 목적은 변이형 협심증 환자의 진단에 있어 심장의 교감신경계의 국소적 이상의 관찰을 통한 iodine - 123 - metaiodobenzylguanidine(MIBG) 심근 스캔의 진단적 유용성을 평가하고자 함이다.

방 법 :

관동맥조영술 및 좌심실 조영술을 시행후 정맥내로 ergonovine maleate를 50, 100, 200ug을 각각 3분 간격으로 정맥주사하여 관동맥 연축 유발 검사를 시행하여 관동맥 연축 유무를 관찰하였다. Iodine - 123 MIBG 3mCi를 투여한 후 30분과 4시간에 SPECT영상을 얻었으며 4시간 지연 영상에서 MIBG의 섭취가 관찰되지 않거나 상당히 감소되어 있을 경우를 유의하다고 판정하여 심장의 교감 신경의 분포 이상 유무를 평가하였다. Ergonovine 관동맥 연축유발검사의 결과를 " gold standard "로 하여 변이형 협심증 환자의 진단에 있어 iodine - 123 - MIBG 심근 스캔의 유용성을 예민도, 특이도, 양성 예측도 및 음성 예측도 등 네 가지의 항목을 이용하여 분석하였다.

결 과 :

26명의 환자중 18명에서 ergonovine maleate 정주후 관동맥 유발 검사에서 양성을 보였다. 이 중 좌전하행지의 연축을 보인 경우가 4명, 우관동맥의 연축을 보인 경우가 14명이었다. Group 1(관동맥연축유발검사양성)의 환자 18명중 13명에서 iodine - 123 - MIBG 심근 스캔상 비정상적인 결손이 관찰되었다. Group 2(관동맥연축유발검사음성)의 모든 환자와 건강 대조군중 iodine - 123 - MIBG 심근 스캔상 비정상적인 결손을 보인 경우는 없었다. 관동맥의 연축을 보인 혈관의 분포에 따라 iodine - 123 - MIBG 심근 스캔의 소견을 분석한 결과 관동맥의 연축이 유발된 18개 혈관의 분포 범위중 13개의 혈관 분포범위에서 결손이 관찰되었으며 관동맥의 연축이 유발되지 않은 60개의 혈관 분포범위 모두에서 결손이 관찰되지 않았다. 관동맥의 연축을 예측하는데 iodine - 123 - MIBG 심근 스캔의 예민도와 특이도는 각각 72.2%(95% 신뢰구간 55 89%)와 100%이었으며 양성 예측도(positive predictive value) 및 음성 예측도(negative predictive value)는 각각 100%, 92%(95% 신뢰구간 91 93%)이었다. 좌전하행동맥 및 우관동맥의 연축에 대한 iodine - 123 - MIBG 스캔의 민감도는 각각 50%(2/4), 78.6%(11/14)이었다.

결 론 :

Iodine - 123 - MIBG심근 스캔이 screening검사로서, 혹은 특징적인 증상과 심전도 소견을 보이는 환자에서 진단에 객관성을 더 할 수 있는 비침습적인 검사 방법의 하나로 유용하게 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

■ 감사의 글

본 연구의 진행에 있어 많은 도움을 주신 심도자실 팀(최창선, 백성일, 박경진, 류지완, 성진희, 서효숙, 황정화, 안미숙, 형수연)에게 깊은 감사를 드립니다.

References

1) Khan AH, Hayward LJ : *Myocardial infarction in nine patients with radiologically patent coronary arteries. N Engl J Med 291 : 427-31, 1974*
2) Cipriano PR, Koch FH, Rosenthal SJ, Baim DS, Ginsburg R, Schroeder JS : *Myocardial infarction in patients with coronary artery spasm demonstrated by angiography. Am Heart J 105 : 542-47, 1983*
3) Conti CR, Feldman RL, Pepine CJ : *Coronary artery spasm: prevalence, clinical significance, and provocative testing. Am Heart J 103 : 584-8, 1982*
4) Waters DD, Szlacheic J, Miller D, Theroux P : *Clinical characteristics of patients with variant angina compli-*

cated by myocardial infarction or death within 1 month. Am J Cardiol 49：658-64, 1982

5) Harding MB, Leithe ME, Mark DB, Nelson CL, Harrison JK, Hermiller JB, Davidson CJ, Pryor DB, Bashore TM：*Ergonovine maleate testing during cardiac catheterization：a 10-year perspective in 3,447 patients without significant coronary artery disease or Prinzmetal's variant angina. J Am Coll Cardiol 20：107-11, 1992*
6) Hackett D, Larkin S, Chierchia S, Davies G, Carlos Kaski J, Maseri A：*Induction of coronary artery spasm by a direct local action of ergonovine. Circulation 75：577-82, 1987*
7) Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, Kugiyama K, Obata K, Morikami Y, Kimura T：*Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. Circulation 74：955-63, 1986*
8) Ozaki Y, Takatsu F, Osugi J, Sugiishi M, Watarai M, Anno T, Toyama J：*Long-term study of recurrent vasospastic angina using coronary angiograms during ergonovine provocation tests. Am Heart J 123：1191-98, 1992*
9) Yasue H, Touyama M, Shimamoto M, Kato H, Tanaka S, Akiyama F：*Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetals variant form of angina. Circulation 50：534-39, 1974*
10) Meller J, Pichard A, Dack S：*Coronary arterial spasm in Prinzmetals angina：A proved hypothesis. Am J Cardiol 37：938-40, 1976*
11) Sisson JC, Wieland P, Sherman P, Mangner TJ, Tobes MC, Jacques S：*Metaiodobenzylguanidine as an index of the adrenergic nervous system integrity and function. J Nucl Med 28：1620-24, 1987*
12) Schofer J, Spielman R, Schuchert A, Weber K, Schluter M：*Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy：a noninvasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 12：1252-8, 1988*
13) Henderson EB, Kahn JK, Corbett JR, Jansen DE, Pippin JJ, Kulkarni P, Ugolini V, Akers MS, Hansen C, Buja LM, Parkey RW, Willerson JT：*Abnormal I-123 metaiodobenzylguanidine myocardial washout and distribution may reflect myocardial adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy. Circulation 78：1192-99, 1988*
14) Olmos RAV, Huinink WWB, Greve JC, Hoefnagel CA：*I-123-MIBG and serial radionuclide angiocardiography in doxorubicin-related cardiotoxicity. Clin Nucl Med 17：163-67, 1992*
15) Stanton MS, Yuli MM, Radrke NL et al.：*Regional sympathetic denervation after myocardial infarction in human detected noninvasively using I-123-metaiodobenzylguanidine. J Am Coll Cardiol 14：1519-26, 1989.*
16) Mantysaari M, Kuikka J, Mustonen J, Tahvanainen K, Vanninen E, Lansimies E, Uusitupa M：*Noninvasive detection of cardiac sympathetic nervous dysfunction in diabetic patients using I-123-metaiodobenzylguanidine. Diabetes 41：1069-75, 1992*
17) Nakata T, Nagao K, Tsuchihashi K, Hashimoto A, Tanaka S, Limura O：*Regional cardiac sympathetic nerve dysfunction and the diagnostic efficacy of metaiodobenzylguanidine tomography in stable coronary artery disease. Am J Cardiol 78：292-97, 1996*
18) Inobe Y, Kugiyama, Sumida H, Miyagi H, Tomigichi S, Takahashi M, Yasue H：*Abnormal cardiac sympathetic nervous system in patients with coronary spastic angina；Assessment with iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. J Am Coll Cardiol (abstract), 1995*
19) Takano H, Nakamura T, Satou T, Umetani K, Watanabe A, Ishihara T, Mochizuki S, Kimura H, Honma H, Ikeda Y, Koizumi K, Arbab AS, Tamura K：*Regional myocardial sympathetic dysinnervation in patients with coronary vasospasm. Am J Cardiol 75：324-29, 1995*
20) Sakata K, Yoshida H, Hoshino T, Kurata C：*Sympathetic nerve activity in the spasm-induced coronary artery region is associated with disease activity of vasospastic angina. J Am Coll Cardiol 28：460-64, 1996*
21) Inobe Y, Kugiyama K, Miyagi H, Ohgushi M, Tomiguchi S, Takahashi M, Yasue H：*Long-lasting abnormalities in cardiac sympathetic nervous system in patients with coronary spastic angina：quantitative analysis with iodine 123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. Am Heart J 134：112-18, 1997*
22) Sakata K, Shirotani M, Yoshida H, Kurata C：*Iodine-123 metaiodobenzylguanidine cardiac imaging to identify and localize vasospastic angina without significant coronary artery narrowing. J Am Coll Cardiol 30：370-76, 1997*
23) Schroeder JS, Bolen JL, Quint RA et al：*Provocation of coronary spasm with ergonovine maleate：new test with results in 57 patients undergoing coronary arteriography. Am J Cardiol 40：487-91, 1977*
24) Curry RC Jr, Pepine CJ, Sabom MB et al：*Effects of ergonovine in patients with and without coronary artery disease. Circulation 56：803-9, 1977*
25) Hackett D, Larkin S, Chierchia S, Davies G, Carlos Kaski J, Maseri A：*Induction of coronary artery spasm by a direct local action of ergonovine. Circulation 75：577-82, 1987*
26) Harding MB, Leithe ME, Mark DB, Nelson CL, Harrison JK, Hermiller JB, Davidson CJ, Pryor DB, Bashore TM：*Ergonovine maleate testing during cardiac catheterization：a 10-year perspective in 3,447 patients without significant coronary artery disease or Prinzmetal's variant angina. J Am Coll Cardiol 20：107-11, 1992*
27) Shibata N, Mizobe H, Miyazaki Y, Miura M, Miyazawa

Y, Komatsu Y：*The comparison of acetylcholine and ergonovine in the provocation of coronary vasospasm. J Am Coll Cardiol 13：132A, 1989*

28) Buxton A, Goldberg S, Hirshfeld JW, Wilson J, Mann T, Williams D, Oliva P, Kastor J：*Refractory ergonovine induced coronary vasospasm: Importance of intracoronary nitroglycerine. Am J Cardiol 46：329-34, 1980*

29) Myerburg RJ, Kessler KM, Mallon SM, Cox MM, DeMarchena E, Interian A, Castellanos A：*Lifethreatening ventricular arrhythmias in patients with silent myocardial ischemia due to coronary artery spasm. N Engl J Med 326：1451-55, 1992*

30) Widlansky S, McHenry PL, Corya BC, Philips JF：*Coronary angiography, echocardiographic, and electrocardiographic studies on a patient with variant angina due to coronary artery spasm. Am Heart J 90：631-35, 1975*

31) Egeblad H, Vilhelmsen R, Mortensen SA：*Ischemic and postischemic ventricular wall motion abnormalities in Prinzmetals angina provoked by hyperventilation. Am Heart J 104：1105-07, 1982*

32) Distante A, Picano E, Moscarelli E, Palombo C, Benassi A, LAbbate A：*Echocardiographic versus hemodynamic monitoring during attacks of variant angina pectoris. Am J Cardiol 55：1319-22, 1985*

33) Song JK, Lee SJK, Kang DH, Cheong SS, Hong MK, Kim JJ, Park SW, Park SJ：*Ergonovine echocardiography as a screening test for diagnosis of vasospastic angina before coronary angiography. J Am Coll Cardiol 27：1156-61, 1996*

34) Pepine CJ：*Ergonovine echocardiography for coronary spasm：Facts and wishful thinking. J Am Coll Cardiol 27：1162-63, 1996*

35) Picon PD, Friedl E, Ye B, Gebara O, Johnstone E, Saxton JM, Federman M, Aretz HT, Tofler GH, Muller JE, Abela GS：*Pharmacologic triggering of plaque rupture and arterial thrombosis in an atherosclerotic rabbit model. J Am Coll Cardiol 21：435A, 1993*

36) Gill JS, Hunter GJ, Gane G, Camm AJ：*Heterogeneity of the human myocardial sympathetic innervation：in vivo demonstration by iodine 123-labeled metaiodobenzylguanidine scintigraphy. Am Heart J 126：390-98, 1993*

37) DeMarco T, Dae M, Yuen-Green MSF, Kumar S, Sudhir K, Keith F, Amidon TM, Rifkin C, Klinsky C, Lau D, Botvinick EH, Chatterjee K：*Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic assessment of the transplanted human heart：evidence for late innervation. J Am Coll Cardiol 25：927-31, 1995*

38) Burke MN, McGinn AL, Homans DC, Christensen BV, Kubo SH, Wilson RF：*Evidence for functional sympathetic reinnervation of left ventricle and coronary arteries after orthotopic cardiac transplantation in humans. Circulation 91：72-78, 1995*

39) Hartikainen J, Kuikka J, Mantysaari M, Lansimies E, Pyorala P：*Sympathetic reinnervation after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 77：5-9, 1996*

40) Fujii H, Yasue H, Okumura, et al：*Hyperventilation-induced simultaneous multivessel coronary spasm in patients with variant angina：an echocardiographic and arteriographic study. J Am Coll Cardiol 12：1184-92, 1988*